脂联素及其受体对脂代谢信号转导通路的调控机制

孟　博　范芮铭　栾新红*

（沈阳农业大学畜牧兽医学院，沈阳　110866）

摘　要：脂联素（AdipoQ）是一种由脂肪组织分泌的细胞因子，在调节畜禽的脂代谢等方面具有重要作用。AdipoQ 主要通过与脂联素受体 1（AdipoR1）和脂联素受体 2（AdipoR2）2 种受体结合来调控腺苷酸活化蛋白激酶 α（AMPKα）、p38 丝裂原激活蛋白激酶（p38MARK）和过氧化物酶体增殖物激活受体 α（PPARα）等信号转导通路，参与机体内的脂代谢途径。目前对脂联素介导的脂代谢信号转导通路的研究已有了一定进展。本文就脂联素及其受体的结构，以及脂联素及其受体对脂代谢的调控机制进行了综述。

关键词：脂联素；脂联素受体；脂代谢；信号转导通路

中图分类号：S811.3　　　　　　文献标识码：　　　　　　　　文章编号：

脂肪组织是一种内分泌器官，在调节多种代谢功能方面起着重要作用，脂联素（adiponectin,AdipoQ）就是由其所分泌的一种细胞因子。AdipoQ 以多种形式存在于血浆中，主要通过与脂联素受体 1（adiponectin receptor 1,AdipoR1）和脂联素受体 2（adiponectin receptor 2,AdipoR2）2 种受体结合来发挥多种生物学作用，可以通过循环系统以及旁分泌和自分泌等多种渠道对机体肝脏、骨骼肌和脂肪组织等脂代谢靶组织产生作用，进而达到调控机体脂代谢与维持其平衡的目的。而 AdipoQ 对脂代谢的调控作用主要是通过促进脂肪酸氧化和抑制脂肪酸生成 2 个方面来实现的，目前关于 AdipoQ 促进脂肪酸氧化方面的报道很多，而关于 AdipoQ 抑制脂肪酸生成方面的报道相对较少。作为一种在血浆中具有高浓度的脂肪细胞因子，AdipoQ 及其受体对畜禽的脂代谢调控具有不可或缺的作用，因此，本文就 AdipoQ 及其受体的结构，以及 AdipoQ 及其受体对脂代谢的调控机制进行了综述。

1　AdipoQ 及其受体概述

1.1　AdipoQ 结构

AdipoQ 也被称为 GBP28、Acrp30 和 apM1，其氨基酸数量随物种的不同而略有差异，猕猴 AdipoQ 由 243 个氨基酸构成，人、大鼠、鸡和犬 AdipoQ 由 244 个氨基酸构成，小鼠 AdipoQ 由 247 个氨基酸构成[1]。AdipoQ 由 4 个结构域组成，分别是 N 端信号肽、N 端非螺旋功能区、胶原结构域和 C 端球形结构域，经过翻译后，修饰成 8 种不同的同源蛋白质。AdipoQ 属于胶原蛋白超家族，以低分子质量（LMW）三聚体、中分子质量（MMW）六聚体和高分子质量（HMW）多聚体 3 种形式存在于血浆中，在循环中多数 AdipoQ 都是主要以多聚体形式发挥着各种生理作用[2]。Ramachandran 等[3]研究发现，鸡 AdipoQ 的聚合物存在形式与哺乳动物有所不同，其在血浆以及脂肪组织中主要是一种分子质量大于 669 ku 的聚合物，而哺乳动物 AdipoQ 同时存在 3 种不同的聚合物。全长脂联素（fAd）和球形脂联

收稿日期：2016-05-12

基金项目：国家自然科学基金项目（31372395）

作者简介：孟　博（1992-），女，辽宁沈阳人，硕士研究生，从事动物生理学与生殖内分泌学研究。E-mail：569807254@qq.com

*通信作者：栾新红，教授，硕士生导师，E-mail：　xhluan@163.com

素（gAd）是 AdipoQ 的 2 种活性形式，不同的活性形式发挥的作用也有所不同。

1.2 AdipoQ 受体结构

AdipoQ 主要通过 AdipoR1 和 AdipoR2 这 2 种受体发挥生物学功能。AdipoR1 和 AdipoR2 是在 2003 年被首次发现的，Yamauchi 等[4]通过基因工程技术在 Ba/F3 细胞中提取出了 AdipoR1 和 AdipoR2 的 cDNA。AdipoR1 和 AdipoR2 是同型异构体，通过研究发现，它们蛋白质序列的同源性达到了 67.5%，在结构上高度相似。AdipoR1 和 AdipoR2 是跨膜蛋白，包含 7 次跨膜结构域，但与 G 蛋白偶联受体家族相比，其拓扑结构刚好相反，N 端存在于细胞内，C 端存在于细胞外，人类和小鼠的 *AdipoR*1 和 *AdipoR*2 基因的同源性分别为 96.80% 和 95.52%[5]。

T-钙黏蛋白（T-cadherin，T-cad）是另一种 AdipoQ 受体，由 Hug 等[6]在 2004 年研究发现，它可以与 AdipoQ 中分子质量六聚体和高分子质量多聚体结合，但是不能与低分子质量三聚体和球形结构域结合。T-钙黏蛋白没有跨膜区，借助糖基磷脂酰肌醇（GPI）附着于细胞膜上，属于糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白[7]。T-钙黏蛋白在很多组织中都有表达，在心血管系统中表达量最高[8]。

2 AdipoQ 及其受体对脂代谢信号转导通路的调控

AdipoQ 及其受体在调节动物机体脂代谢方面具有重要作用，AdipoQ 及其受体对脂代谢信号转导通路的调控主要是通过调控脂肪酸氧化与合成通路来实现的。AdipoQ 受体可与脂代谢通路中的磷酸酪氨酸衔接蛋白（adaptor protein containing PH domain,PTB domain and leucine zipper motif 1,APPL1）、激活的蛋白激酶 C 受体 1（receptor for activated C kinase 1,RACK1）、酪蛋白激酶 2（casein kinase 2,CK2）和内质网蛋白 46（endoplasmic reticulum protein 46,ERp46）结合，从而实现 AdipoQ 对脂代谢的调控作用。

2.1 AdipoQ 相关信号转接蛋白

2.1.1 APPL1

APPL1 由 709 个氨基酸构成，是最早被发现的能够与 AdipoQ 受体相结合并发挥作用的转接蛋白[9]。APPL1 含有多个调节组件，含有 BAR（bin-amphiphysin-rvsdomain）、PH（pleck-strinhomologydomain）和 PTB（phospho-tyrosinebind-ingdomain）3 个功能域。APPL1 作为信号分子，参与多种细胞信号通路的介导，当与 AdipoQ 受体结合后，具有调节血糖平衡与脂代谢等生物学功能[10]。AdipoQ 与 AdipoR 羧基端的相互结合可进一步促进 AdipoR 氨基端与 APPL1 的 PTB 功能域之间的相互结合，进而调节 AdipoQ 信号转导通路中下游分子的活性。除此之外，APPL1 与 AdipoR 之间的相互结合能够加强腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine 5‘-monophosphate-activated protein kinase，AMPK）和 p38 丝裂原激活蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，p38MAPK）等下游信号分子磷酸化，促使骨骼肌的脂肪酸氧化速度加快，加速葡萄糖转运子 4（glucose transporter 4，GLUT4）向细胞膜的转位和葡萄糖的摄取。

2.1.2 RACK1

RACK1 属于细胞内连接蛋白，分子质量为 36 ku，具有 7 个 WD40 重复序列，这也使其能够调节蛋白质之间的相互作用，将不同信号转导通路的信息进行整合。RACK1 是继 APPL1 后发现的另一个能够与 AdipoR1 直接结合的蛋白质，尚没有研究表明其结合的具体位点。但是，有研究表明，通过 RNAi 技术将 HepG2 细胞中 *RACK*1 敲除后，因为连接蛋白的减少，AdipoQ 的下游信号转导通路受到了抑制，提示 RACK1 对 AdipoQ 介导的肝细胞葡萄糖代谢具有显著意义[11]。

2.1.3　CK2

CK2 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在细胞调控方面具有重要作用，由 2 个催化亚基和 2 个调节亚基组成，是被发现的第 3 个能够与 AdipoR1 相互结合的转接蛋白。许多不同的基因研究表明，基因敲除小鼠只要拥有 1 种 CK2 催化亚基，其代谢活动就能正常进行，换言之，基因敲除小鼠与其他基因型小鼠相比，体内脂肪代谢发生了改变，CK2 在脂肪代谢调控方面具有一定的作用[12]。

2.1.4　ERp46

ERp46 是除 APPL1、RACK1 和 CK2 外又一个可以与 AdipoR1 合作的转接蛋白，研究表明，ERp46 能够抑制 HeLa 细胞中 AdipoQ 与 AdipoR1 之间的相互作用，调控 AdipoQ 信号转导通路。ERp46 表达受到抑制后导致 AdipoR1 的吞噬作用下降，AdipoR1 在细胞膜表面大量停留，然而经过 AdipoQ 刺激后，AMPK 磷酸化加强，提示 AdipoQ 参与的体内代谢可能被 ERp46 所影响[13]。

2.2　AdipoQ 及其受体对脂代谢信号转导通路的调控

2.2.1　AdipoQ 对脂肪酸氧化通路的调控作用

研究表明，在人类与其他哺乳动物体内，AdipoQ 与肥胖、II 型糖尿病和代谢综合征等疾病存在一定的联系，表明 AdipoQ 在脂代谢方面具有重要作用。在机体的一些组织中，AdipoQ 能够通过 AdipoR、APPL1、AMPKα、p38MARK 和过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferator activated receplor-α，PPARα)等通路来参与脂代谢，促进脂肪酸氧化[14]。AdipoQ 与 AdipoR 的 C 末端结合后，募集 APPL1，加强 AMPKα 和 p38MAPK 等下游信号分子磷酸化。AMPKα 磷酸化抑制了核转录因子–κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB）通路与磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol kinase 3-kinase，PI3K）通路，促进脂肪分解。活化的 p38MAPK 激活 PPARα 通路，促使骨骼肌的脂肪酸氧化速度加快。Yamauchi 等[15]发现，在骨骼肌中，fAd 和 gAd 能够刺激 AMPKα 磷酸化，而在肝细胞中，只有 fAd 能够刺激 AMPKα 磷酸化，即使给予更高剂量的 gAd，其对肝细胞中 AMPKα 磷酸化也是没有作用的。AdipoQ 通过激活 AMPK 来调节脂肪酸的氧化，而 AMPK 通过 PPARα 元件来介导脂代谢信号转导通路。PPARα 是一种核受体，其靶基因中含有多个和脂代谢相关的基因，能够促进脂肪酸转运蛋白（fatty acid transport protein，*FATP*）和脂肪酸转位酶（fatty acid translocase，*FAT/CD*36）的表达，并以此来增强脂肪酸的跨膜转运，是脂肪酸氧化基因进行转录所必需的，所以，AdipoQ 将 PPARα 激活可能促进脂肪酸氧化过程。在骨骼肌中，丙二

酰辅酶 A 含量降低对 AdipoQ 调控的 AMPKα 活化与磷酸化也具有一定作用[16]。

2.2.2　AdipoQ 对脂肪酸合成通路的调控作用

AdipoQ 不仅能够促进脂肪酸的氧化，还能抑制脂肪酸的合成，可以通过介导 AdipoR1、肝激酶 B1（liver kinase B1，LKB1）、AMPKα 和固醇调节元件结合蛋白 1c（SREBP-1c）等通路来实现。Awazawa 等[17]通过瘦素受体基因敲除小鼠证实了 AdipoQ 在肝脏中对脂代谢的作用，并探明 AdipoQ 是通过 AdipoR1 活化 AMPKα 来抑制 *SREBP*-1*c* 表达，SREBP-1c 能够参与脂肪的合成，并对维持正常非脂肪组织脂肪含量的稳定具有一定作用。试验中，Awazawa 等[17]首先采用腹腔注射方法向小鼠注射重组 AdipoQ，4 h 后发现肝脏中 *SREBP*-1*c* 表达量明显降低，8 h 后乙酰辅酶 A 羧化酶 α(acetyl-Co A carboxylase α,*ACCα*)和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1(stearoyl CoA desaturase 1,*SCD*1)mRNA 的表达量也受到影响，开始降低，而且重组 AdipoQ 注射带来的这些表达抑制作用与血清中胰岛素和葡萄糖的浓度没有任何关系。他们还通过试验验证了 AdipoR1 和 AdipoR2 这 2 种受体中到底哪种受体抑制 *SREBP*-1*c* 的表达，结果表明，AdipoQ 对 SREBP-1c 的抑制作用是通过其功能性受体来实现的，而且是 AdipoR1 所发挥的作用。AdipoQ 与 AdipoR1 结合使 AMPKα 激活，AMPKα 使 *SREBP*-1*c* 在肝细胞中的表达受到抑制，而 AMPKα 的主要上游激酶 LKB1 的破坏致使 AMPKα 在肝细胞中的磷酸化作用消失以及脂肪合成基因的含量增加，表明 AdipoQ 能够通过 AdipoR1、LKB1 和 AMPKα 等信号转导通路对脂肪酸的合成起到抑制作用，并由此来调控脂代谢。

3　小　结

AdipoQ 作为一种具有多种生物学效应的脂肪细胞因子，通过与其受体结合在机体中发挥着重要的作用，AdipoQ 的信号转导通路中还有许多待解决的问题，尤其是在调节脂代谢方面。深入研究 AdipoQ 对脂代谢信号转导通路的调控机制，不仅对人工干预动物生产具有重要作用，而且对一些疾病的治疗具有重要意义。

参考文献：

[1]　孙永刚.脂联素及其受体的研究现状[J].青海畜牧兽医杂志,2014,44(3):45–46.

[2]　VILLARREAL-MOLINA M T,ANTUNA-PUENTE B.Adiponectin:anti-inflammatory and cardioprotective effects[J].Biochimie,2012,94(10):2143–2149.

[3]　RAMACHANDRAN R,MADDINENI S,OCÓN-GROVE O,et al.Expression of adiponectin and its receptors in avian species[J].General and Comparative Endocrinology,2013,190:88–95.

[4]　YAMAUCHI T,KAMON J,ITO Y,et al.Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects[J].Nature,2003,423(6941):762–769.

[5]　YAMAUCHI T,IWABU M,OKADA-IWABU M,et al.Adiponectin receptors:a review of their structure, function and how they work[J].Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism,2014,28(1):15–23.

[6]　HUG C,WANG J,AHMAD N S,et al.T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Aerp30/adiponectin[J].Proceedings of the National Academy

Sciences of the United States of America,2004,101(28):10308–10313.

[7] CIATTO C,BAHNA F,ZAMPIERI N,et al.T-cadherin structures reveal a novel adhesive binding mechanism[J].Nature Structural & Molecular Biology,2010,17(3):339–347.

[8] 孙亚丽,边云飞,孙旭,等.T-cadherin 在脂联素抑制缺氧/复氧导致的乳鼠心肌细胞凋亡中的作用[J].中国病理生理杂志,2013,29(5):790–795.

[9] CHEN T,WU Y W,LU H,et al.Adiponectin enhances osteogenic differentiation in human adipose-derived stem cells by activating the APPL1-AMPK signaling pathway[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2015,461(2):237–242.

[10] TU Q S,ZHANG J,DONG L Q,et al.Adiponectin inhibits osteoclastogenesis and bone resorption via APPL1-mediated suppression of Akt1[J].Journal of Biological Chemistry,2011,286(14):12542–12553.

[11] XU Y Z,WANG N F,LING F,et al.Receptor for activated C-kinase 1, a novel binding partner of adiponectin receptor 1[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2008,378(1): 95–98.

[12] SCHWIND L,WILHELM N,KARTARIUS S,et al.Protein kinase CK2 is necessary for the adipogenic differentiation of human mesenchymal stem cells[J].Biochimica et Biophysica Acta,2015,1853(10):2207–2216.

[13] CHARLTON H K,WEBSTER J,KRUGER S,et al.ERp46 binds to AdipoR1, but not AdipoR2,and modulates adiponectin signalling[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2010,392(2):234–239.

[14] Dib J,THOMAS A,DELAHAUT P,et al.Identification and characterization of *in vitro* and *in vivo* generated metabolites of the adiponectin receptor agonists AdipoRon and 112254[J].Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,2016,125:68–76.

[15] YAMAUCHI T,KAMON J,MINOKOSHI Y,et al.Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase[J].Nature Medicine,2002,8(11):1288–1295.

[16] CHEN H,ZHANG L,LI X W,et al.Adiponectin activates the AMPK signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes[J].The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology,2013,138:445–454.

[17] AWAZAWA M,UEKI K,INABE K,et al.Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2009,382(1):51–56.

Regulation Mechanism of Adiponectin and Its Receptors on Lipid Metabolism Signal

Transduction Pathways

MENG Bo FAN Ruiming LUAN Xinhong*

(*College of Veterinary and Animal Science*, *Shenyang Agricultural University*, *Shenyang* 110866, *China*)

Abstract: Adiponectin (AdipoQ) is one of cytokines secreted by adipose tissue, which plays an important role in regulating lipid metabolism of livestock and poultry. AdipoQ regulates adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase α （AMPKα）, mitogen-activated protein kinase (p38MARK) and peroxisome proliferator activated receplor-α （PPARα）to participate their signal transduction pathways mainly through binding adiponectin receptor 1 (AdipoR1) and adiponectin receptor 2 (AdipoR2), which is associated with regulating lipid metabolism. At present, there has been some progress in the research on the lipid metabolism signaling transduction pathways mediated by AdipoQ. In this paper, the structures of AdipoQ and its receptors, as well as the regulation mechanism of lipid metabolism mediated by AdipoQ and its receptors were reviewed.

Key words: adiponectin; adiponectin receptor; lipid metabolism; signal transduction pathway

---

*Corresponding author, professor, E-mail： xhluan@163.com （责任编辑 武海龙）